

KLINIČKO-PATOLOŠKA OBILJEŽJA MIKROPAPILARNE VARIJANTE UROTELNOG KARCINOMA MOKRAČNOG MJEHURA

CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MICROPAPILLARY VARIANT OF URINARY BLADDER CARCINOMA

PETRA RADULOVIĆ, IVANA PAVIĆ, ZLATKO MARUŠIĆ, MELITA PERIĆ-BALJA,
ARIANA ZNAOR, OGNJEN KRAUS, BOŽO KRUŠLIN*

Deskriptori: Urotelni karcinom – dijagnoza, patologija; Mikropapilarni karcinom – dijagnoza, patologija; Mokraćni mjehur, tumori – dijagnoza, patologija

Sažetak. Mikropapilarni urotelni karcinom (MUK) je rijetka varijanta urotelnog karcinoma mjehura (UK) koja ima veoma agresivno ponašanje. U ovoj studiji analizirali smo kliničkopatološka obilježja MUK, posebno odnos između patohistološkog stupnja u trenutku otkrivanja bolesti i udjela mikropapilarne komponente (MPK) u pregledanom materijalu za 10 bolesnika koji su liječeni zbog urotelnog karcinoma mjehura u razdoblju od 1. 1. 2004.–30. 6. 2007. u KB Sestre milosrdnice. U promatranom razdoblju bilo je 610 bolesnika s UK mjehura (M:F=456:154), od kojih je 10 imalo MUK. Svi mikropapilarni urotelni karcinomi bili su u invazivnom stadiju bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze. Raspodjela po stadijima bila je 4 T1 (40%) i 6 T2 (60%) a udio MPK bio je: u 3 od 4 (75%) T1 tumora manje od 10% MPK, dok je u 5 od 6 (83,3%) T2 tumora bilo više od 50% MPK. MUK je agresivni tumor, obično u uznapredovalom stadiju u vrijeme otkrivanja bolesti, kod kojeg je patološki stadij povezan s udjelom MPK u tumoru.

Descriptors: Carcinoma, transitional cell – diagnosis, pathology; Carcinoma, papillary – diagnosis, pathology; Urinary bladder neoplasms – diagnosis, pathology

Summary. Micropapillary urothelial carcinoma (MUC) is a rare variant of urinary bladder carcinoma associated with highly aggressive behaviour. The aim of this study was to analyse clinicopathological features of MUC particularly a relationship between pathological stage at presentation and proportion of micropapillary component (MPC) in 10 patients with MUC. In the examined period (January 1st, 2004 – June 30th, 2007) there were 610 patients with urinary bladder cancer (M:F=456:154), while 10 (1.6%) of them were patients with MUC. All MUC were invasive at the time of diagnosis. Stage distribution at presentation was 4 T1 (40%) and 6 T2 (60%) and the percentage of MPC correlated with pathological stage: 3 of 4 (75%) tumors staged T1 had less than 10% of MPC and 5 of 6 (83,3%) tumors staged T2 had more than 50% of MPC. MUC is an aggressive tumor, often in advanced stage of disease at the time of diagnosis, in which the pathological stage is related to the proportion of MPC.

Liječ Vjesn 2008;130:1–3

Mikropapilarni urotelni karcinom mokraćnog mjehura (MUK) koji je prvi put prepoznat i opisan 1994. godine,¹ rijetka je varijanta klasičnog urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura čije je obilježje agresivno širenje i obično već visoki stadij prilikom otkrivanja bolesti. Češće se pojavljuje u muškaraca, a prosječna dob pacijenata je nešto viša nego kod klasičnog urotelnog karcinoma. Incidencija nije potpuno poznata, a kreće se od 0,7% do 2,2% svih urotelnih karcinoma.^{1–3} Prvi znak bolesti najčešće je makrohematurija, a na cistoskopiji se najčešće prikazuje kao papilarni tumor, iako može rasti i submukozno te se tako ne vidi cistoskopski. Mikroskopski se sastoji od »klasične« urotelne i mikropapilarne komponente (MPK). Smatra se da je proporcija mikropapilarne komponente povezana s prognozom bolesti.² Također, MPK je invazivnija i upravo se ona nalazi u regionalnim i udaljenim metastazama. Još ne postoji optimalan način liječenja ovog tumora, a najčešće se nakon transuretralne resekcije (TUR) primjenjuje lokalna intravezikalna terapija BCG (Bacillus Calmette-Guérin) ili BCG u kombinaciji s interferonom alfa-2b.^{3,4}

S obzirom na rijetku pojavnost, ali naglašeno agresivniju prirodu mikropapilarne varijante urotelnog karcinoma te

već visoki stadij prilikom otkrivanja bolesti ovdje prikazujemo retrospektivnu analizu pacijenata s MUK. Objavljeni radovi upućuju na potrebu ranog i agresivnog liječenja.^{3,4}

Bolesnici i metode

Koristeći se bazom podataka Thanatos u Zavodu za patologiju »Ljudevit Jurak« KB Sestre milosrdnice, u razdoblju od 1. 1. 2004 do 30. 6. 2007. godine, između ukupno 610 pacijenata s dijagnozom urotelnog karcinoma mjehura, pronađeno je 10 bolesnika koji su imali mikropapilarnu varijantu urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura.

* **Zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, KB Sestre milosrdnice, Zagreb** (Petra Radulović, dr. med.; Ivana Pavić, dr. med.; Zlatko Marušić, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.); **Klinika za tumore, Zagreb** (Melita Perić-Balja, dr. med.); **Registar za rak, Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (doc. dr. sc. Ariana Znaor, dr. med.); **Klinika za urologiju KB Sestre milosrdnice, Zagreb** (prof. dr. sc. Ognjen Kraus, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Krušlin, Zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, KB Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb; E-mail: bkrušlin@kbsm.hr

Primljeno 26. studenoga 2007., prihvaćeno 12. veljače 2008.

Tablica 1. Kliničko-patološka obilježja mikropapilarne varijante urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura. MPK – mikropapilarna komponenta: 1 – do 10%, 2 – 10–50%, 3 – više od 50%

Table 1. Clinicopathological characteristics of the micropapillary variant of urothelial carcinoma of urinary bladder. MPC – micropapillary component: 1 – up to 10%, 2 – 10–50%, 3 – more than 50%

bolesnik patient	dob age	spol sex	% MPK / % MPC	preživljenje survival	cistektomija cystectomy	progresija progression	TNM
1	72	M	2		ne / no		T2NXMX
2	58	M	3	4 mj. / 4 months	da / yes		T2N2MX
3	43	M	3		ne / no		T2NXMX
4	89	M	3	12 mj. / 12 months	ne / no		T2NXMX
5	74	M	3	9 mj. / 9 months	da / yes		T2NXMX
					viši stadij higher stage		T3N2MX
6	80	M	1		ne / no		T1NXMX
7	76	F	3		ne / no		T2NXMX
8	73	M	1		ne / no	da / yes nakon 10 mj. after 10 months	T1NXMX T2NXMX
9	72	M	3	7 dana / 7 days	ne / no		T1NXMX
10	86	F	1		ne / no		T1NXMX

Primljeni materijal, tkivo tumora mjehura, fiksiran je u 10%-tnom formalinu, proveden kroz postupak dehidracije u uzlaznom redu alkohola te prožet parafinom. Prožeto je tkivo zatim uklopljeno u parafinske kocke te je rezano na mikrotomu i bojeno rutinskim bojenjem hemalaun-eozinom. Mikroskopski je, semikvantitativnom metodom, određen postotak mikropapilarne komponente u primljenom i pregledanom materijalu tumorskog tkiva. Udio mikropapilarne komponente u primljenom i pregledanom materijalu tumorskog tkiva bodovan je prema Samaratingi i Khoos² s 1 za <10%, 2 za 10–50% te s 3 za >50%. Podaci za praćenje preživljenja pacijenata s MUK bili su manjkavi, a dobiveni su za samo 4 pacijenta iz nacionalnog Registra za rak.

Rezultati

U promatranom razdoblju bilo je ukupno 610 pacijenata s urotelnim karcinomom mjehura, Tumor se češće pojavljuje u muškaraca (456 odnosno 74,8%) negoli u žena (154, tj. 25,2%). Prosječna dob muškaraca bila je 66,7 godina, a žena 68,6 godina. Od ukupnog broja pacijenata u promatranom razdoblju, njih 10 (1,6%) imalo je mikropapilarnu varijantu urotelnog karcinoma mjehura (M:Ž=8:2), s prosječnom dobi muškaraca 70 godina, a žena 81 godinu.

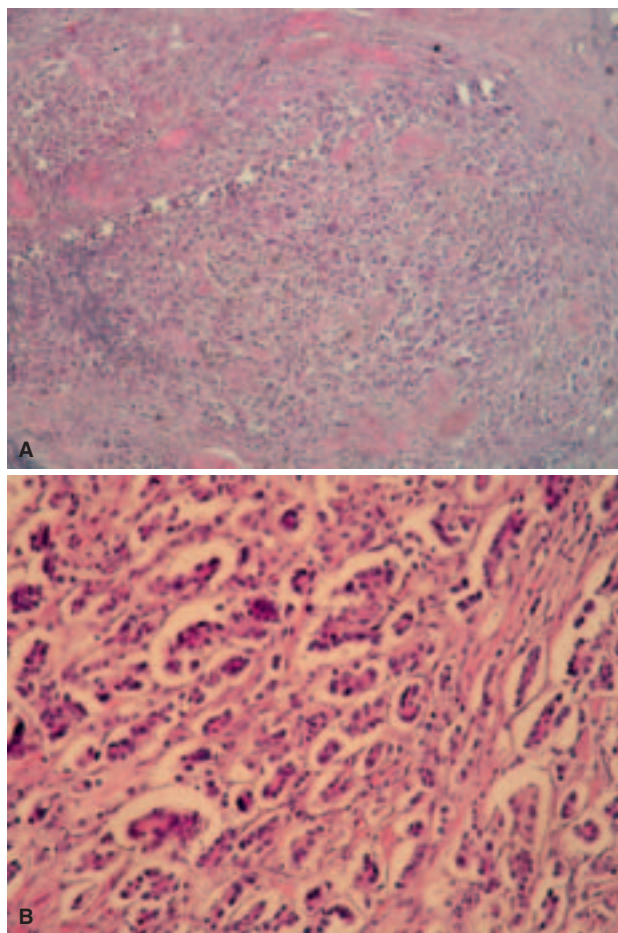
Svi bolesnici s mikropapilarnom varijantom urotelnog karcinoma mjehura bili su u invazivnom stadiju u trenutku otkrivanja bolesti, što znači da tumorske stanice više nisu bile ograničene samo na sluznicu, već su probile bazalnu membranu i proširile se u submukozu (PT1) ili su zahvatile i mišićni sloj stijenke mokraćnog mjehura (PT2). Prema patohistološkom stupnju bolesti, 4 bolesnika imala su tumor u stadiju T1 (40%), a 6 u stadiju T2 (60%). Udio mikropapilarne komponente bio je povezan s patološkim stadijem u trenutku otkrivanja bolesti te je za 3 od 4 (75%) bolesnika u stadiju T1 iznosio manje od 10%, a za 5 od 6 (83,3%) bolesnika u stadiju T2 više od 50%. Kod svih 10 bolesnika s MUK prvo je učinjena transuretralna resekcija (TUR), a zatim je kod 3 (30%) učinjena i radikalna cistektomija. Uspoređujući to s udjelom cistektomiranih pacijenata s »klasičnim« oblikom urotelnog karcinoma, vidimo da je radikalna cistektomija učinjena kod njih 28 (4,6%) od 600. Među tri cistektomirana pacijenta s MUK dvoje je imalo zahvaćene regionalne limfne čvorove. Za četvero bolesnika prikupljeni su podaci o preživljenju. Troje bolesnika živo je

nakon 4–12 mjeseci, jedan je preminuo, a kod jednoga je bolest nakon 12 mjeseci progredirala iz stadija T1 u stadij T2 (tablica 1.).

Rasprava

U literaturi se mikropapilarna varijanta urotelnog karcinoma mjehura opisuje kao rijetka inačica urotelnog karcinoma, često već u uznapredovalom stadiju u trenutku otkrivanja bolesti.² Općenito postoji međusobna povezanost između patohistološkog stupnja i stadija tumora, tako što je većina dobro i umjereno diferenciranih tumora površinska, dok je većina slabo diferenciranih s invazijom u mišićni dio stijenke. MUK je češće invazivan, s invazijom lamine proprije i infiltracijom mišićnog sloja stijenke mjehura. Građen je jednim dijelom od »klasičnih« urotelnih stanica, a dijelom od sitnih papilarnih formacija i malih gnijezda neoplastičnih stanica uz izražene peritumorske pukotine⁵ (slika 1. A i B). U početku se mislilo da su te pukotine limfokapilarna invazija, međutim imunohistokemijskim bojenjem s CD31 nije se dokazalo postojanje endotelinih stanica koje bi reagirale s vaskularnim markerima.⁶ Acs i sur. dokazali su povezanost opsežnih retrakcijskih pukotina s veličinom, histološkim tipom i stupnjem zrelosti te limfovaskularnom invazijom i metastazama u regionalne limfne čvorove kod karcinoma dojke. Nadalje smatraju da su opsežne retrakcijske pukotine značajno povezane s ukupnim doživljenjem i doživljenjem bez bolesti kod bolesnica s invazivnim duktalnim karcinomom dojke.⁵

Mikropapilarna arhitektura prepoznata je u različitim tumorima: jajniku, endometriju, dojci, plućima, i vrlo je često povezana s visokim stadijem u trenutku otkrivanja bolesti i daljim agresivnim tijekom te lošijom prognozom.⁷ Maranchie i sur.⁶ opisuju dva slučaja kod kojih se mikropapilarni karcinom širio lokalno, unutar lamine proprije, a ispod područja normalne mukoze te nakon toga dužinom fibrovaskularnih ureteralnih ovojnica sve do bubrega. Takvo agresivno širenje razlikuje se od rasta i širenja »klasičnog« urotelnog karcinoma. MUK koji se tako širi ispod mukoze nije dostupan vizualizaciji prilikom cistoskopije i neće davati odluštene maligne stanice koje bi se mogle identificirati citološkom analizom urina. Dominici i sur.⁸ prikazali su pacijenta kod kojeg su kutane metastaze bile prva klinička manifestacija mikropapilarnog urotelnog karcinoma mjehura.



Slika 1. Mikropapilarna varijanta urotelnog karcinoma mjehura. A – HE, 40×. B – HE, 200×.

Figure 1. Micropapillary variant of urinary bladder carcinoma. A – HE, 40×. B – HE, 200×.

Samaratunga i Khoo² našli su da udio mikropapilarne komponente u radikalno cistektomiranih pacijenata odgovara patološkom stadiju tumora i prognozi, što je bio slučaj i u našem istraživanju. Također u prilog njegovoj agresivnosti govori i veći udio radikalnih cistektomija učinjenih kod mikropapilarne varijante nego kod »klasičnih« urotelnih karcinoma mjehura. Kako je MUK relativno nedavno opisana varijanta, još uvijek ne postoji standardni način liječenja, pa se primjenjuju metode kao i kod liječenja klasičnog urotelnog karcinoma mjehura. Može se pretpostaviti da su opisane karakteristike mikropapilarne varijante karcinoma mjehura i navedene sposobnosti submukoznog širenja uzrok relativno slabom odgovoru na lokalno liječenje. Kamat i sur.⁴ opisuju da je u bolesnika kod kojih u trenutku postavljanja dijagnoze tumor još nije invazivan, tj. nije probio bazalnu membranu i prošao u laminu propriju sluznice, preživljenje bilo znatno bolje. Od ukupno 55 pacijenata koji su imali neinvazivni operabilni karcinom, 23 ih je primalo neoadjuvantnu kemoterapiju i 5-godišnje doživljenje bilo im je 32%, dok su pacijenti inicijalno liječeni cistektomijom imali petogodišnje doživljenje 71%.

Pojedini autori smatraju da su karcinomi urotela niskog stupnja, kao i karcinomi urotela visokog stupnja, različita podrijetla, što podupiru molekularne i citogenetičke analize. U karcinoma urotela niskog stupnja nađen je nedostatak jednog ili više supresorskih gena na kromosomu 9q, dok su već u početnom razvoju karcinoma urotela visokog stupnja utvrđene abnormalnosti na kromosomu 16p te postojanje p53. Budući da i MUK ima karakteristike invazivnog urotelnog karcinoma, očekivalo bi se da postoje mutacije na tumor-supresorskom genu p53, no Maranchie i sur.⁶ nisu pronašli takve mutacije. Isti autori smatraju da bi adhezijske molekule kao E-kaderini i katenini, koji su transmembranski glikoproteini važni za intercelularnu adheziju ovisnu o kalciju pri čijoj smanjenoj ekspresiji dolazi do disperzije stanica, dediferencijacije i vjerojatno invazivnog potencijala, mogli imati ulogu u načinu širenja MUK-a. Kuroda i sur.⁹ potvrdili su imunohistokemijskim metodama da invazivni mikropapilarni karcinom mjehura pokazuje pozitivitet na citokeratin 7 i 9 te CEA i CA-125, što upućuje na to da mikropapilarni karcinom dijeli karakteristike urotelnog karcinoma i adenokarcinoma.

Zbog rijetke pojavnosti i obilježja koja utječu na klinički tijek i prognozu mikropapilarne varijante urotelnog karcinoma najnovija istraživanja upućuju na potrebu rane invazivne terapije, dok se za praćenje pacijenata kod kojih nije učinjena cistektomija preporučuju dublje kontrolne biopsije. Budući da postoji povezanost između udjela mikropapilarne komponente i patohistološkog stupnja bolesti kod MUK-a, što je posljedično povezano i s prognozom bolesti, preporuča se razmatranje novih oblika terapije takvih karcinoma i češće praćenje pacijenata. Zbog vrlo malog broja pacijenata s mikropapilarnim urotelnim karcinomom potrebno je i dalje prikupljati podatke te intenzivnije pratiti pacijente u svrhu dobivanja kvalitetnijih podataka o mogućnostima liječenja i preživljavanju.

LITERATURA

1. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T i sur. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994;18: 1224–32.
2. Samaratunga H, Khoo K. Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 2004;45:55–64.
3. Eble JN, Sauter G, Epstein JI i sur. (ur.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
4. Kamat AM, Gee JR, Dinney CPN i sur. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006;175:881–5.
5. Acs G, Dumoff KL, Solin LJ i sur. Extensive retraction artifact correlates with lymphatic invasion and nodal metastasis and predicts poor outcome in early stage breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:124–40.
6. Maranchie JK, Bouyones BT, Zhang PL i sur. Clinical and pathological characteristics of micropapillary transitional cell carcinoma: a highly aggressive variant. *J Urol* 2000;163:748–51.
7. Leniček T, Szerda F, Demirović A i sur. Pleomorphic ductal carcinoma of the breast with predominant micropapillary features. *Pathol Int* 2007; 57:694–7.
8. Dominic A, Nesi G, Mondaini N i sur. Skin involvement from micropapillary bladder carcinoma as the first clinical manifestation of metastatic disease. *Urol Int* 2001;67:173–4.
9. Kuroda N, Tamura M, Ohara M i sur. Invasive micropapillary carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical study of neoplastic and stromal cells. *J Urol* 2006;13:1015–18.